Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Lane Medical Library

Beitrag
zur Kenntnis der Wirkung
des
Strychnin.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der medizinischen Fakultät zu Kiel

vorgelegt von

Karl Riemschneider,

approb. Arzt aus Neu-Ruppin.

Kiel, 1900.

Druck von A. F. Jensen.

Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag
zur Kenntnis der Wirkung
des
Strychnin.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der medizinischen Fakultät zu Kiel

vorgelegt von

Karl Riemschneider,

approb. Arzt aus Neu-Ruppin.

Kiel, 1900.

Druck von A. F. Jensen.

Rectoratsjahr 1899/1900.
Nr. 77.

Referent: Dr. **Hensen.**

z. Dr. genehmigt:
W. Flemming, z. Z. Decan.

Meinen lieben Tanten

Ida und Anna

in inniger Dankbarkeit.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153319_0211

Um für das Strychnin die wirksamen Gaben bei dessen Applikation unter die Haut sowie in den Magen festzustellen, machten *Rossbach & Jochelsohn* im Jahre 1873 mehrere Versuche am Kaninchen, die sie zu dem Ergebnis führten, dass die Applikation in den Magen gefährlicher sei als unter die Haut, und sie betonten, dass nach ihren Beobachtungen bei diesen Tieren der Ablauf der Vergiftung gleich stürmisch sei, einerlei, ob das Strychnin in den Magen oder in das Blut eingeführt werde.

Diese auffallende Angabe wurde unbeanstandet auch in verschiedenen Handbüchern angeführt, obwohl sie jedem, der auch nur einmal den Magen eines gutgenährten Kaninchens gesehen hatte, schwer verständlich erscheinen musste. Denn der Magen dieser Tiere ist unter normalen Verhältnissen beständig mit Futterstoffen prall angefüllt und selbst im Hungerzustande noch so voll von zerkleinerten Massen, dass die kleine Menge der Strychninlösung ohne Zweifel infolge der Vermischung mit den breiigen Massen nur schwer zur Resorption gelangen kann.

Erst im Jahre 1898 wurden die Angaben *Rossbach's* einer genaueren Kontrolle unterworfen. Zahlreiche Versuche, die in dem hiesigen pharmakologischen Institut angestellt worden waren, lehrten, dass in der That, wie man erwartet hatte, die Einspritzung einer Strychninlösung in den mit Futter gefüllten Magen des Kaninchens relativ ungefährlich genannt werden darf, d. h. dass ganz erheblich grössere Mengen Gift in den Magen gebracht werden müssen, um die Tiere zu töten oder in Tetanus zu versetzen, als bei Einspritzung unter die Haut. Andere Versuche, über die *Knoke* berichtet hat, machten es im höchsten Grade wahrscheinlich, dass *Rossbach* bei seinen Experimenten sich hat täuschen lassen, dadurch, dass er bei den Kaninchen, bei denen er einen stürmischen Ablauf

beobachten konnte, die Strychninlösung nicht in den Magen, sondern in die Luftröhre einspritzte. Stellten sich doch bei den hiesigen Versuchen die Strychninmengen, welche vom Blute resp. von der Trachea aus wirkten, fast gleich: (Tötungsgabe: 0,353 und 0,38 mg, tetanische Gabe: 0,155 und 0,188 mg) und erheblich niedriger als die subkutan notwendigen Mengen.

Auffallend erscheinen musste, wenn man die betreffende Erklärung als richtig ansehen will, dass *Rossbach* die Einführung des Katheters in die Luftröhre statt in den Magen nicht bemerkt haben sollte; doch wer öfters irgendwelche Flüssigkeiten in den Magen des Kaninchens eingespritzt hat, dem dürfte es bisweilen schon so gegangen sein, wie es auch im hiesigen Institut vorgekommen ist, dass nämlich die betreffende Flüssigkeit zunächst unbemerkt an die falsche Stelle gebracht wurde. Dass derartiges möglich ist, wird durch eine erst kürzlich erschienene Mitteilung aus dem pharmakologischen Institut in Stockholm bestätigt. Professor *Santesson* sprach sich jüngst folgendermassen aus: »Wenn man Flüssigkeiten in den Magen eines Kaninchens durch eine Schlundsonde hineinbringen will, benutzt man wohl meistens dazu einen biegsamen Katheter. Auch wenn man mittels eines durchlöcherten Holzknebels dem Zerbeissen des Katheters vorbeugt, können doch unter Umständen andere Unannehmlichkeiten vorkommen. Beim Hindurchführen der Katheterspitze durch den Schlund macht das Tier unwillkürlich einen oft heftigen Widerstand, und sicherlich ist es auch anderen wie mir (ein paar mal) passiert, dass der Katheter in die Luftwege hineinschleicht. Man könnte sich denken, dass eine viel stärkere Reaktion des Tieres — besonders natürlich heftigere Atembeschwerde — das Betreten des falschen Weges signalisieren müsste. Dies ist aber nicht immer der Fall: ein Kaninchen macht oft, auch wenn der Katheter den richtigen Weg geht, so viel Spektakel, dass man wahrhaftig nicht ganz bestimmt weiss, ob das Einführen gut gelungen ist oder nicht . . . . . Und so kann es passieren, dass man die Flüssigkeit in die eine Lunge injiciert — und das Tier stirbt natürlich fast unmittelbar. Es kann aber auch geschehen (wie in einem von meinen Unglücksfällen), dass der Katheter die eine Lunge durchbohrt hat, wonach die Einspritzung in die Pleurahöhle erfolgte. Das Tier sah dabei nach der Injection nicht besonders stark angegriffen aus und starb erst 8 Stunden später — wie ich glaubte, infolge des eingespritzten Präparates. Erst die Sektion liess den richtigen Verlauf erkennen.«

Will man, wie sich *Rossbach & Jochelsohn* vorgenommen hatten, die Applikation einer Giftlösung in den Magen mit der unter die Haut vergleichen, dann darf man zu den betreffenden Versuchen nicht das von *Rossbach* benutzte Kaninchen wählen; die Versuche müssen an einem Tiere ausgeführt werden, dessen Magen durch kurzdauernde Nahrungsentziehung leer gemacht werden kann.

Auf diese Verhältnisse machte mich Herr Professor Dr. *Falck* aufmerksam, als ich ihn um ein Thema zu einer Doktor-Dissertation bat, indem er mich gleichzeitig aufforderte, mich an Untersuchungen zu beteiligen, die in der angedeuteten Richtung im hiesigen Institute bereits begonnen waren.

Es wurden, um die Wirkung des Strychnin vom Magen aus festzustellen, Hunde in nüchternem Zustande benutzt; denselben wurde die abgemessene berechnete Strychninmenge in den Magen eingespritzt mittels eines Katheters, der dann zum Schluss mit einer stets gleichbleibenden Menge des Lösungsmittels ausgespült wurde; auf diese Weise wurde dafür gesorgt, dass die gesamte Giftmenge in den Magen gelangte.

Da die Wirkung des Strychnin am Hunde schon so oft festgestellt worden ist, beschränkte man sich darauf, nur die Gaben genauer festzustellen, durch welche die Tiere deutlich krampfig gemacht oder in Tetanus versetzt werden. Ich führe hierfür die Ergebnisse der in Betracht kommenden Versuche tabellarisch vor. (Siehe **Tabelle 1**, Seite 8).

Das wichtigste Ergebnis der ausgeführten Versuche lässt sich also ziffermässig zusammenstellen.

	eingespritzt:	
Strychninnitrat wirkt:	unter die Haut	in den Magen
tetanisch:	0,248 mg	0,468 mg
nicht mehr	0,24 »	0,445 »
krampfig:	0,1 »	0,175 »
nicht mehr	0,09 »	0,166 »

Vorstehende Zahlenpaare lassen erkennen, dass man, um die gleiche Wirkung vom Magen aus zu erhalten, erheblich grössere Giftmengen einführen musste als unter die Haut. Genauer berechnet muss die unter der Haut wirksame Gabe um 89 % erhöht werden, wenn sie, vom Magen aus wirksam, den tetanischen Anfall auslösen soll, während die Gabe um 75 % erhöht werden muss, wenn man bei Benutzung der letzteren Applikationsstelle eine deutlich krampfige Wirkung bei dem Tiere hervorrufen will. Beide Werte

Tabelle 1.

Nummer der Versuche.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Relative Giftmenge in mg	Bemerkungen.
				a. Einspritzung unter die Haut:
1	5900	1,47	0,249	Schreckhaft, krampfig, Tetanus nach $14^1/_2$m, 3 Anfälle in 50m.
2	6250	1,56	0,248	» » » » 12m, 2 Anfälle in 69m.
3	5290	1,27	0,240	» »
4	4875	1,17	0,240	» »
5	5650	0,565	0,10	» »
6	5430	0,49	0,09	»
7	6610	0,46	0,07	»
				b. Einspritzung in den Magen:
8	4250	1,99	0,4682	Schreckhaft, krampfig, Tetanus nach 42m, 3 Anfälle in 55m.
9	4070	1,81	0,4447	» »
10	4270	1,71	0,4005	» »
11	3980	1,44	0,36	» »
12	6090	2,125	0,349	» »
13	6480	1,95	0,301	» »
14	4250	1,275	0,3	» »
15	4370	0,8875	0,203	» »
16	4400	0,805	0,1830	» »
17	4250	0,7775	0,1829	» »
18	4240	0,74	0,1745	» »
19	4380	0,7275	0,1661	» ?
20	4250	0,7	0,1647	» ?
21	4210	0,63	0,1496	»
22	4140	0,5	0,1208	»

stimmen recht gut überein und führen zu dem Mittelwert = 81,7 %. Es wurde somit gefunden, dass die Applikation des Strychnin in den leeren Magen des Hundes schwächer wirkt als die Einführung unter die Haut, d. h. dass vom Magen aus das Gift schwerer in das Blut übergeführt wird.

In den letzten Jahren sind von verschiedenen Seiten Untersuchungen über die Resorption mehrerer Substanzen im Magen angestellt worden. Während *Meade Smith* sowie *B. v. Anrep* ihr Augenmerk auf Zucker und Eiweiss richteten und *Brandl* zum Traubenzucker noch Pepton und Jodnatrium heranzogen, hatte

schon früher *Tappeiner* einige Versuche ausser mit Zucker und Pepton auch mit Chloralhydrat und Strychnin ausgeführt. Dabei ging er in der Weise vor, dass er nach Unterbindung des Pylorus die betreffenden Lösungen mit der Schlundsonde in den Magen nüchterner Katzen und Hunde einführte und alsdann die Speiseröhre unterband. 2 Katzen wurden in dieser Weise 50 und 100 mg Strychnin in den Magen eingeführt und es wurde beobachtet, dass die Tiere trotz der ungeheuren Giftmenge erst nach 1½ resp. 3 Stunden starben, während ein anderes Tier, dem 30 mg Strychnin ohne vorhergehende Unterbindung in den Magen gebracht waren, schon nach 8 Minuten zu Grunde ging. *Tappeiner* zieht aus diesen Versuchen den Schluss, dass die Resorption gegen die Norm verlangsamt sei, wenn der Magen in der genannten Weise isoliert wird; ein Vergleich mit der Applikation unter die Haut oder auf eine andere Körperstelle lag nicht in seinem Plane.

Auch *J. v. Mering* hat sich später mit der Resorption des Magens beschäftigt und festgestellt, dass Wasser so gut wie garnicht resorbiert wird, dass dagegen alkoholhaltige Flüssigkeiten, Traubenzucker, Kochsalz, je nach ihrer Conzentration in höherem oder geringerem Masse von der Magenschleimhaut aufgenommen werden.

Mit allen diesen Angaben stimmt das Ergebnis unserer Untersuchungen überein, ausserdem wurde durch diese noch quantitativ das Verhältnis festgestellt, in dem die wirkenden Gaben stehen bei Applikation unter die Haut sowie bei Applikation in den Magen.

Aus den Versuchs-Ergebnissen der verschiedenen oben angeführten Forscher geht hervor, dass verdünnte wässerige Lösungen im Magen so gut wie nicht resorbiert werden; da auch bei unseren Versuchen eine verdünnte, d. h. 1%ige Lösung von Strychninnitrat angewandt wurde, so darf man wohl annehmen, dass auch diese nicht im Magen, sondern erst im Darm zur Resorption gelangte.

Tappeiner hat schon festgestellt, dass von dem nach seiner Methode isolierten Magen der Katze aus das Strychnin schneller zur Wirkung kommt, wenn es in Alkohol gelöst wurde, als bei Gebrauch einer wässerigen Lösung; gingen doch 2 Tiere, denen die grosse Menge von 40 resp. 50 mg Strychnin in Alkohol gelöst einverleibt wurde, im Laufe von 10 und 25 Minuten zugrunde. Mit Rücksicht hierauf sowie auf die Angaben *v. Merings* glaubte man auch bei unseren Tieren alkoholische Strychninlösungen benutzen zu sollen. Die verwendete 1%ige Lösung von Strychninnitrat erhielt einen Zusatz von absolutem Alkohol, so dass die

Gesamtlösung 20% Alkohol enthielt. Eine solche 20%ige Lösung von Alkohol wurde gleichfalls zum Spülen des Katheters verwendet. Die ausgeführten Versuche sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

Tabelle 2.

Nummer der Versuche.	Körpergewicht in mg	Giftmenge in mg	Relative Giftmenge in mg	Bemerkungen.
23	4200	1,54	0,3667	Schreckhaft, krampfig, Tetanus nach 40m.
24	4460	1,56	0,3498	» »
25	4050	1,40	0,3457	» »
26	4320	1,51	0,3495	» »
27	4210	1,39	0,3302	»
28	4420	1,415	0,3201	»
29	4240	1,32	0,3113	»
30	3840	1,19	0,3100	» »
31	4220	1,25	0,2962	» »
32	4070	1,14	0,2801	
33	4540	1,27	0,2797	» »
34	3940	0,9475	0,2405	» »
35	4080	0,6175	0,1513	»
36	4000	0,545	0,1363	» »
37	4140	0,565	0,1341	» »
38	4080	0,5275	0,1292	
39	4200	0,525	0,125	» ?
40	4070	0,50	0,1229	»
41	3970	0,445	0,1121	»
42	3950	0,35	0,0886	»

Das Hauptergebnis unserer Versuche ist also folgendes:

Strychninnitrat, gelöst in:	Wasser	20% Alkohol
Kleinste tetanische Gabe	0,468 mg	0,367 mg
Grösste nicht » »	0,445 »	0,350 »
Kleinste krampfige »	0,175 »	0,129 »
Grösste nicht » »	0,166 »	0,125 »

Man sieht aus dieser Zusammenstellung, dass in der That, wenn das Gift, in verdünntem Alkohol gelöst, in den Magen des Tieres gebracht wird, eine kleinere Menge genügt, um die betreffende Wirkung hervorzurufen, als bei Benutzung der wässerigen Lösung. Die Rechnung ergiebt, dass bei Gebrauch alkoholischer Strychninlösungen, verglichen mit den wässerigen, nur 78,3% dem Tiere einverleibt zu werden brauchen, um Tetanus auszulösen,

resp. 74 %, um deutliche krampfige Wirkung hervorzurufen. Als Mittel aus den beiden recht gut übereinstimmenden Zahlen berechnet sich der Wert 76,2 %, d. h. in Worten ausgedrückt: verwendet man verdünnte alkoholische Lösungen des Strychnins, dann braucht man zu den angegebenen Versuchen nur $^3/_4$ von der Menge in den Magen einzuführen, die in Wasser gelöst sich wirksam erweist.

Vergleicht man die jetzt erhaltenen Giftmengen mit den unter die Haut gespritzt wirksamen Gaben, dann ergiebt sich, dass auch jetzt noch eine grössere Menge von Strychnin in den Magen eingeführt werden muss. Die tetanische Dosis liegt noch immer um 48 %, die krampferzeugende Gabe um 29 % über den entsprechenden Dosen der Subkutaninjektion; als Mittel berechnet sich hieraus 38,5 %.

Dieser Mittelwert verglichen mit dem oben für die wässerige Lösung festgestellten ergiebt als Ergebnis unserer Versuche, dass, wenn man 20 %igen Alkohol als Lösungsmittel wählt, die Giftmengen um ca. 40 % geringer sein müssen als bei Anwendung wässeriger Lösungen.

Mit Rücksicht auf dieses Ergebnis sowie auf die Feststellungen von *Tappeiner* und *v. Mering* erschien es wünschenswert, zu prüfen, ob auch von dem gefüllten Magen des Kaninchens eine alkoholhaltige Strychninlösung schneller resorbiert wird als die entsprechende wässerige Lösung. In dieser Richtung wurden im hiesigen pharmakologischen Institute wenige Versuche in der Weise gemacht, dass ebenfalls eine Strychninlösung mit 20 % Alkohol in den Magen eingespritzt wurde.

Die Versuche stelle ich hier tabellarisch zusammen.

Tabelle 3.

Nummer der Versuche.	Körpergewicht in mg	Giftmenge in mg	Relative Giftmenge in mg	Bemerkungen.
43	1640	6,6	4,0245	Tetanus nach 21 m, 7 Anfälle, Tod nach $45^3/_4$ m.
44	1750	6,6	3,7714	» » $28^1/_2$ m, 6 » » » $120^1/_2$ m.
45	2620	9,2	3,5114	» » 92 m, 5 »
46	2330	7,0	3,0043	» » 44 m, 4 »
47	2840	7,1	2,50	» » 47 m, 3 »
48	2940	7,0	2,381	» » 155 m.
49	2620	5,9	2,252	Krampfig.
50	2870	5,75	2,0035	»

Strychninnitrat gelöst in:	Wasser	20% Alkohol
Kleinste tötliche Gabe	4,233 mg	3,771 mg
Grösste nicht » »	3,995 »	3,511 »
Kleinste tetanische Gabe	2,996 »	2,381 »
Grösste nicht tetanische Gabe . . .	3,014 »	2,252 »

Die vorstehend verzeichneten Werte, die Hauptergebnisse der in Tabelle 3 zusammengestellten Versuche sowie der älteren von *Seelheim* bereits besprochenen Untersuchungen lassen erkennen, dass auch beim Kaninchen das Strychnin bei der Einführung in den Magen besser resorbiert wird, d. h. in kleineren Mengen sich wirksam zeigt, wenn es in verdünntem Alkohol gelöst wird als bei Benutzung der wässerigen Lösung. Aus den betreffenden Zahlenpaaren berechnet sich für die Tötungsdosen 89,1%, für die tetanischen 79,5%; der Mittelwert : 84,3% lässt erkennen, dass der Unterschied zwischen wässeriger und alkoholischer Lösung kein sehr grosser ist und dass er nicht unbeträchtlich den Mittelwert übertrifft, der sich aus den entsprechenden Versuchen am Hunde ergab. Man dürfte nicht fehlgehen, wenn man annimmt, dass auch diese schlechte Resorption des in Alkohol gelösten Strychnin im Magen des Kaninchens vorzugsweise zurückgeführt werden muss auf die stattfindende Vermischung der Giftlösung mit dem Mageninhalt.

Vergleicht man die Resultate der letzten Versuchsreihe mit den Giftmengen, die dem Kaninchen unter die Haut gespritzt werden müssen, um die Strychninwirkungen hervortreten zu lassen (tötlich wirkt: subkutan 0,583 mg, Magen: 3,771 mg, tetanisch wirkt: 0,398 resp. 2,381 mg), so erkennt man, dass selbst bei Gebrauch der alkoholischen Lösung vom Magen aus erst mehr als das sechsfache wirksam wird als vom Subkutangewebe. Man sieht hieraus, dass selbst, wenn die Resorption der Giftlösung durch Benutzung des verdünnten Alkohols als Lösungsmittel begünstigt wird, die wirksamen Gaben ganz bedeutend über den subkutanen Gaben bleiben, sich diesen durchaus nicht nähern, noch weniger aber unter diese hinabgehen, wie nach den Untersuchungen *Rossbach's* der Fall sein müsste. Auch diese Versuchsreihe darf mithin herangezogen werden, um das unhaltbare der Angaben *Rossbach's* darzuthun: das Strychnin wirkt eben vom Magen aus schwächer als vom Subkutangewebe, und die Wirkungskraft hängt dabei dann noch ausserdem ab von den Inhaltsmassen des Magens.

Zum Schluss erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem verehrten langjährigen Lehrer, Herrn Professor Dr. *Falck*, für die liebenswürdige Überlassung der vorliegenden Arbeit sowie für die freundliche Unterstützung bei derselben meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Vita.

Am 30. April 1871 wurde ich, *Karl Riemschneider,* evangelischer Konfession, in Wriezen, Provinz Brandenburg, als Sohn des verstorbenen Buchhändlers *Franz Riemschneider* und seiner Frau *Gertrud* geb. *Mellinghoff* geboren. Nach dem Tode meiner Eltern wurde ich seit dem Jahre 1879 von Geschwistern meines Vaters in Neu-Ruppin erzogen, wo ich das Friedrich Wilhelms-Gymnasium besuchte, das ich Ostern 1892 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Zunächst studierte ich auf den Universitäten Greifswald und Marburg im ganzen fünf Semester Theologie, begann dann in Greifswald das medizinische Studium und setzte dasselbe von S. S. 1895 ab in Kiel fort. Am 26. Februar 1896 bestand ich das Tentamen physicum, am 3. Februar 1899 beendete ich die medizinische Staatsprüfung. Dem Rigorosum unterwarf ich mich am 20. Juni 1899. Dem Militärdienste mit der Waffe genügte ich vom 1. Oktober 1893 bis 1. April 1894 in Greifswald beim 3. Bataillon Infanterie-Regiments Prinz Moritz von Anhalt-Dessau, 5. Pommersches Nr. 42, den Rest der aktiven Dienstpflicht leistete ich vom 1. Juli bis 31. Dezember 1899 bei der 1. Matrosen-Division in Kiel ab, wo ich augenblicklich als Unterarzt der Reserve eine freiwillige 6wöchige Übung mache.